

2011 Octubre, 2(3): 1-1

ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DEL INTERCAMBIADOR $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$ (NCX) Y APOPTOSIS: ¿MARCADORES PRECOCES EN LA EVOLUCIÓN DE LA HIPERTROFIA HACIA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)?

Rodriguez, JS.; Velez Rueda, JO; Becerra, R; Palomeque, J; Rinaldi, G; Mundiña-Weilenmann, C; Vittone, L; Salas, MA; Mattiazzi, A.

CENTRO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

E-mail: jescasr@yahoo.com.ar

Introducción

La IC cursa con alteraciones en el calcio intracelular (Ca^{+2}) y las proteínas que lo manejan. Dos características comunes a distintos modelos de IC son la disminución de SERCA2a o bomba de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico (SR) y el aumento del NCX, que normalmente extruye Ca^{+2} del miocito. Ambos eventos contribuirían a disminuir la contractilidad en la IC. Se desconoce la secuencia temporal y las causas que determinan estas alteraciones.

Objetivos

Determinar los cambios secuenciales que ocurren en el manejo de Ca^{+2} intracelular y en la expresión de las proteínas implicadas en el mismo, durante la transición de la hipertrofia a la IC en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y los eventos apoptóticos relacionados.

Materiales y Métodos

Estudiamos el Ca^{+2} y las diferentes proteínas que lo regulan en ratas SHR [6 a 27 meses (m)] y sus controles normotensos (CN), a fin de detectar la aparición de alteraciones en la evolución de las SHR hacia la IC.

Resultados

A). Las SHR presentan IC a los 21-27 m; B). A los 6 y 9 m hay un mayor transitorio de Ca^{+2} (TCa^{+2}) y contenido de Ca^{+2} del RS no asociado a un incremento del acortamiento celular, evidenciando menor respuesta al Ca^{+2} de las proteínas contráctiles. C). Los 15 m marcan un punto de inflexión en la evolución a la IC: Se detecta sobreexpresión del NCX ($66.7 \pm 16.3\%$ respecto a CN, $P < 0.05$) asociada a mayor velocidad de caída del TCa^{+2} por cafeína ($t_{1/2}$: 1.37 ± 0.19 y 2.78 ± 0.28 seg., SHR vs CN, $P < 0.05$), reflejo funcional de dicha sobreexpresión. Este aumento, que implica una pérdida de Ca^{+2} de la célula, se asocia a menor amplitud del TCa^{+2} respecto a los 9 m y a ausencia de sobrecarga de Ca^{+2} del RS. La apoptosis, presente desde los 6 m, se hace altamente significativa a los 15 m (relación entre la proteína proapoptótica Bax y antiapoptótica Bcl2 respecto a CN: 0.81 ± 0.17 vs 0.21 ± 0.01). D). La expresión de SERCA2a disminuye significativamente un $53.4 \pm 4.4\%$ respecto a CN a partir de los 21 m.

Conclusiones:

La sobreexpresión del NCX y la apoptosis que ocurren tempranamente en la hipertrofia, en ausencia de signos de IC, son marcadores tempranos de IC y pueden contribuir al advenimiento de la misma.

La disminución de SERCA2a, otro elemento característico de la IC, es una alteración tardía y se asocia a IC manifiesta.